

CZU: 542.057:547.497

SINTEZA ȘI STUDIUL PROPRIETĂȚILOR ANTIOXIDATIVE ALE UNOR NOI DERIVAȚI AI BENZOXAZOLILOR

Anna RUSNAC, Roman RUSNAC,
Olga GARBUZ, Nicanor BARBĂ, Aurelian GULEA

Universitatea de Stat din Moldova

În lucrare este descrisă sinteza a 4 derivați noi ai benzoxazolilor care manifestă proprietăți biologice. A fost stabilită structura compușilor sintetizați cu ajutorul spectroscopiei ^1H , ^{13}C -RMN, IR, iar pentru N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă structura a fost stabilită cu ajutorul difracției cu raze X pe monocristal. Au fost studiate și proprietățile antioxidative ale acestora cu aplicarea metodelor ABTS și DPPH.

Cuvinte-cheie: benzoxazoli 2 și 5-substituiți, tiosemicarbazone, proprietăți antioxidative.

THE SYNTHESIS AND STUDY OF THE ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF BENZOXAZOLES

In the present work the synthesis of 4 new derivatives of benzoxazoles with biological properties was carried out. The structure of the synthesized compounds was investigated by the ^1H , ^{13}C -NMR, IR spectroscopy and in the case of N-[2-(dimethylamino)-1,3-benzoxazol-5-yl]-2-[1-(pyridin-2-yl)ethylidene]hydrazine-1-carbothioamide by singlecrystal X-ray diffraction determination. The antioxidant properties were investigated by ABTS and DPPH methods.

Keywords: benzoxazoles 2 and 5-substituted, thiosemicarbazones, antioxidant properties.

Introducere

Compușii heterociclici planari formează o clasă de compuși organici importanți atât din punct de vedere teoretic, cât și practic. Aceștia sunt adesea încorporați ca blocuri de construcție în structurile compușilor medicinali, cu scopul de a modula afinitatea ligandului sau selectivitatea față de o țintă biologică determinată. Compușii heterociclici, precum și derivații lor, se găsesc într-o serie de produși naturali și stau la baza unor produse sintetice importante: medicamente, coloranți, vitamine. Din clasa compușilor heterociclici planari face parte și benzoxazolul. Ciclul benzoxazolului este parte componentă a mai multor produse naturale (Fig.1) și adesea este introdus ca fragment în structura medicamentelor pentru a crea efecte sinergetice [1].

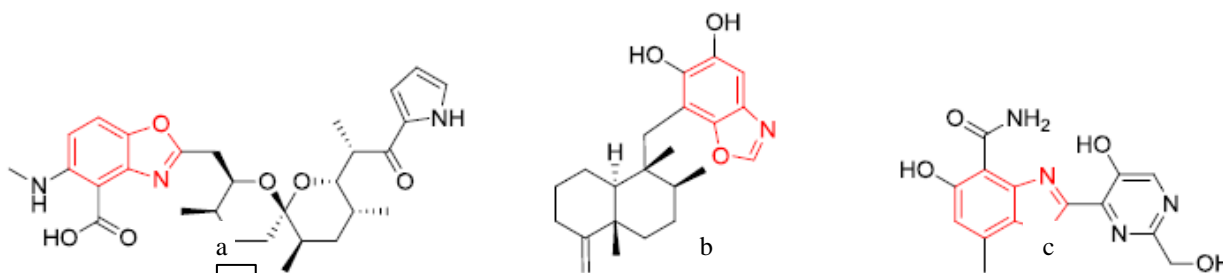


Fig. 1 Compuși heterociclici naturali ce conțin în structura lor chimică benzoxazol.

a) Calcimicin; b) Nakijinol; c) Boxazomicins A.

Hisano și alții, la începutul anilor 1980, primii au raportat despre compușii sintetici ce conțin în structura lor benzoxazol și care au manifestat proprietăți antimicrobiene [2].

Benzoxazolii 2-substituiți au fost studiați ca agenți farmacologici încă din 1990. În general, benzoxazoli 2-substituiți în număr de 6418 au fost aplicați ca liganzi pentru una sau mai multe ținte biologice. Studiul proprietăților benzoxazolilor 2-substituiți a demonstrat că ei manifestă o gamă largă de activități biologice: antibacteriene, antivirale, antifungice și antiproliferative [1]. Recent a fost demonstrat că derivații benzoxazolici pot servi ca inhibitori ai COX, anti-HIV-1, inhibitori RSK2, antitumorali și antibiotice [3]. Sunt cunoscute preparate medicinale obținute pe baza benzoxazolilor, care se aplică la tratarea diabetului zaharat [4] și artritelor reumatice [5].

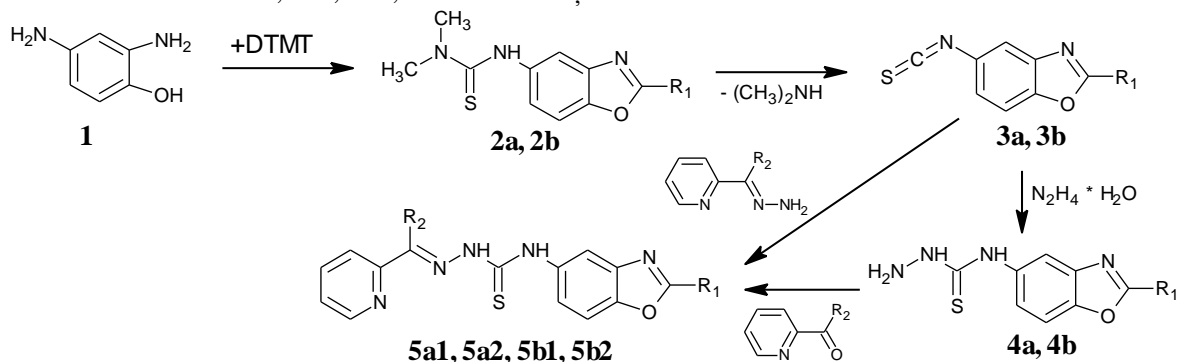
Scopul lucrării constă în obținerea derivaților noi ai 5-amino-1,3-benzoxazol-2-tiolului și N²,N²-dimetil-1,3-benzoxazol-2,5-diaminei: 2-(piridin-2-ilmetiliden)-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotoamida (**5a1**); 2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotoamida (**5a2**); N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotoamida (**5b1**); N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotoamida (**5b2**) cu grupări



(unde R=H, CH₃), și studiul proprietăților lor antioxidative. Este cunoscut că introducerea acestei grupări în structura unor compuși aromatici duce la accentuarea proprietăților antiproliferative [6].

I. Partea experimentală

Tiosemicarbazonele **5a1**, **5a2**, **5b1**, **5b2** au fost obținute conform schemei:



unde: **1a**, **2a**, **3a**, **4a**, **5a1**, **5a2** - R₁ = SH; **5a1** - R₂ = H; **5a2** - R₂ = CH₃.
2b, **3b**, **4b**, **5b1**, **5b2** - R₁ = N(CH₃)₂; **5b1** - R₂ = H; **5b2** - R₂ = CH₃.

Fig.2. Schema de sinteză a tiosemicarbazonelor în baza benzoxazolilor **1**.

1,1-Dimetil-3-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)tioureea (2a) a fost obținută din 2,4-diaminofenol (**1**) la tratare cu disulfura de tetrametiluram (DTMT) [7].

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 3.41(s, 6H, N(CH₃)₂); 7.14(d, 1H, Ar-H); 7.25(s, 1H, Ar-H); 7.41(d, 1H, Ar-H); 9.13(s, 1H, Ar-NH-); 13.85(s, 1H, SH-).

¹³C-RMN(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 41.39(N(CH₃)₂); 65.30(C-O); 108.59, 109.59, 122.04, 131.13, 139.00, 145.55 (Ar(C)); 180.04(C=S).

FTIR-(cm⁻¹): ν(N-H)-3309(m); ν(Ph-H)-3050(p); ν(C-H din (CH₃))-3001as(p), 2916_{si}(p); ν(S-H)-2766(p); ν(C=N)-1616(m); ν(C=C, Ar)-1530, 1411; δ(C-CH în plan)-1452(p); ν(C-O)_{as}-1261; ν(C-O)_{si}-1127; ν(C=S)-1248; δ(C=S)-854; δ(C-C în afara planului)-740; δ(C-C în plan)-663.

5-Izotiocianat-1,3-benzoxazol-2-tiol (3a) se obține din tioureea **2a** la tratare cu acid sulfuric în dioxan [8], iar **5-izotiocianat-N,N-dimetil-1,3-benzoxazol-2-amina (3b)** – din 5-N,N-dimetiltioureido-2-dimetilamino-benzoxazol (**2b**) la interacțiune cu anhidrida acetică [9].

A fost studiată posibilitatea sintezei izotiocianatilor **3a** și **3b** prin metoda termolizei tioureei **2a** în 10 mL xilen la temperatura 140-146°C:

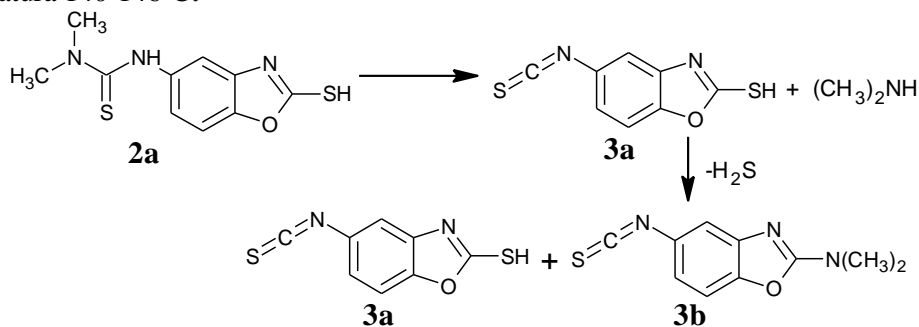


Fig.3. Schema de sinteză a izotiocianatilor **3a** și **3b**.

N,N-Dimetilamina parțial substituie gruparea –SH, prin eliminare de hidrogen sulfurat și astfel rezultă un amestec de doi izotiocianați **3a** și **3b**, care ușor pot fi separați la tratare cu soluție apoasă de acid clorhidric. Izotiocianatul **3a**, care este insolubil, se separă prin filtrare, iar izotiocianatul **3b** se elimină după neutralizarea filtratului.

Izotiocianații **3a**, **3b** servesc ca precursori la sinteza tiosemicarbazidelor **4a**, **4b** și a tiosemicarbazonelor **5a1**, **5a2**, **5b1**, **5b2**. Structurile compușilor obținuți au fost confirmate prin sinteza și analiza spectrelor IR, ^1H și ^{13}C -RMN.

5-Izotiocianat-1,3-benzoxazol-2-tiol (**3a**) și 5-izotiocanat-N,N-dimetil-1,3-benzoxazol-2-amina (**3b**)

Amestecul format din 2,53 g (0,01 mol) de tiouree **2a** și 10 mL xilen se refluxează la temperatura 140-146°C timp de 24 h, până la încetarea eliminării H_2S . Solventul se distilează la presiune redusă. Reziduu rămas se tratează cu soluție de acid clorhidric (3%) și se filtrează izotiocianatul **3a** care se sedimentează. Acesta se purifică cromatografic pe coloana cu silicagel, eluent (hexan-etilacetat 20:1 după volum). Se obțin 1,15 g (55%) de izotiocianat **3a**, p.t. = 250 - 252°C, ceea ce coincide cu datele din literatură [8], $R_f = 0,72$ (benzen - acetat de etil, 4:1).

$^1\text{H-RMN}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6, \text{ ppm})$: δ 7.36(d, 1H, Ar-H), 7.39(s, 1H), 7.74(d, 1H); 13.80(s, 1H, SH-).

$^{13}\text{C-RMN}(100\text{ MHz, DMSO-}d_6, \text{ ppm})$: δ 65.39(C-O); 111.66, 122.92, 127.04, 133.45, 142.54, 150.77 (Ar(C)).

$\text{FTIR}-(\text{cm}^{-1})$: $\nu(\text{Ph-H})$ -3040(p); $\nu(\text{S-H})$ -2768(p); $\nu(\text{NCS})$ -2054(p); $\nu(\text{C=N})$ -1615(m); $\nu(\text{C=C, Ar})$ -1518, 1434; $\delta(\text{C-CH în plan})$ -1454(p); $\nu(\text{C-O})_{\text{as}}$ -1273; $\nu(\text{C-O})_{\text{si}}$ -1145; $\nu(\text{C=S})$ -1212; $\delta(\text{C=S})$ -853; $\delta(\text{C-C în afara planului})$ -732; $\delta(\text{C-C în plan})$ -663.

Filtratul obținut după izolarea izotiocianatului **3a** se neutralizează cu soluție de hidroxid de sodium până la pH~7, iar izotiocianatul **3b** sedimentat se filtrează și se recrystalizează din acetona. Se obțin 0,77 g (35%) de izotiocianat **3b**, p.t. 150-151°C, ceea ce coincide cu datele din literatură [9]. $R_f = 0,34$ (benzen - acetat de etil, 5:1).

$^1\text{H-RMN}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6, \text{ ppm})$: δ 3.12(s, 6H, S=C-N(CH₃)₂); 7.05(d, 1H, Ar-H); 7.32(s, 1H, Ar-H); 7.42(d, 1H, Ar-H).

$^{13}\text{C-RMN}(100\text{ MHz, DMSO-}d_6, \text{ ppm})$: δ 37.7(N(CH₃)₂); 109.93, 113.11, 118.61, 126.18, 132.32, 145.09, 148.26, 164.29 (Ar(C)).

$\text{FTIR}-(\text{cm}^{-1})$: $\nu(\text{Ph-H})$ -3050(p); $\nu(\text{C-H din (CH}_3\text{)})$ -3023_{as}(p), 2928_{si}(p); $\nu(\text{NCS})$ -2116 (p); $\nu(\text{C=N})$ -1613(m); $\nu(\text{C=C, Ar})$ -1574, 1429; $\delta(\text{C-CH în plan})$ -1463(p); $\nu(\text{C-O})_{\text{as}}$ -1263; $\nu(\text{C-O})_{\text{si}}$ -1062; $\nu(\text{C=S})$ -1252; $\delta(\text{C=S})$ -830; $\delta(\text{C-C în afara planului})$ -724; $\delta(\text{C-C în plan})$ -682.

N-(2-Sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotoamida (**4a**)

La amestecul format din 0,25 g (0,005 mol) de hidrat de hidrazină și 1 mL dioxan se picură sub agitare soluția de 1,04 g (0,005 mol) 5-izotiocianat-1,3-benzoxazol-2-tiol în 4 mL dioxan, ridicând treptat temperatura până la 50°C. Reacția durează timp de 1 h (control cromatografic). Amestecul reactant se neutralizează cu soluție de acid acetic până la pH = 7; sedimentul format se filtrează, se recrystalizează din dimetilformamidă și etanol. Se obțin 0,90 g (75%) de tiosemicarbazidă **4a**, p.t. = 178-179°C, ceea ce coincide cu datele din literatură [10], $R_f = 0,26$ (benzen - acetat de etil, 1:2).

$^1\text{H-RMN}(400\text{ MHz, DMSO-}d_6, \text{ ppm})$: δ 7.09(d, 1H, Ar-H); 7.29(d, 1H, Ar-H), 7.55(s, 1H, Ar-H), 9.05(s, 1H, Ar-NH-), 9.60(s, 1H, N-NH-); 13.90(s, 1H, SH-).

$^{13}\text{C-RMN}(100\text{ MHz, DMSO-}d_6, \text{ ppm})$: δ 108.17, 112.20, 116.05, 135.93, 143.65, 146.17, 163.66 (Ar(C)); 180.22(C=S).

$\text{FTIR}-(\text{cm}^{-1})$: $\nu(\text{N-H}\{\text{NH}_2\})_{\text{as}}$ -3321(m); $\nu(\text{N-H}\{\text{NH}_2\})_{\text{si}}$ -3239(m); $\nu(\text{N-H}\{\text{N}^2\text{H}\})/\nu(\text{N-H}\{\text{N}^4\text{H}\})$ -3176(p); $\nu(\text{Ph-H})$ -3098(p); $\nu(\text{S-H})$ -2760(s); $\nu(\text{C=N})$ -1622(m); $\nu(\text{C=C, Ar})$ -1553, 1493; $\delta(\text{C-CH în plan})$ -1477(p); $\nu(\text{C-O})_{\text{as}}$ -1241; $\nu(\text{C-O})_{\text{si}}$ -1142; $\nu(\text{C=S})$ -1217; $\delta(\text{C=S})$ -850; $\delta(\text{C-C în afara planului})$ -729; $\delta(\text{C-C în plan})$ -654.

2-(Piridin-2-ilmetiliden)-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotoamida (**5a1**)

a) Amestecul format din 0,36 g (0,0015 mol) N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)-hidrazincarbotoamidă, 0,16 g (0,0015 mol) piridin-2-carbaldehidă și 1 mL dimetilformamidă se încălzește o oră la temperatura de 60°C (control cromatografic), se diluiază cu 1 mL de propan-2-ol, apoi se răcește. Solidul cristalin se filtrează și se spală cu propan-2-ol rece. Se obțin 0,37 g (75%) de carbotoamidă **5a1**, p.t. = 234-235°C, $R_f = 0,38$ (benzen - acetat de etil, 1:2)

b) La soluția formată din 0,31 g (0,0015 mol) 5-izotiocianat-1,3-benzoxazol-2-tiol și 2 mL benzen se adaugă 0,18 g (0,0015 mol) 2-(hidrazinilidenmetil)piridină, apoi amestecul se refluxează până se consumă tot izotiocianatul (1 h). Se obțin 0,38 g (78%) de carbotoamidă **5a1**, cu aceleași caracteristici fizice ca în cazul a).

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7.36(d, 1H, Ar-H); 7.39(s, 1H, Ar-H); 7.74(d, 1H, Ar-H); 7.95(t, 1H, C-H_{py}); 8.00(t, 1H, C-H_{py}); 8.22 (s, 1H, HC=N); 8.46(d, 1H, C-H_{py}), 8.65(d, 1H, C-H_{py}); 10.40(s, 1H, Ar-NH-); 12.26(s, 1H, N-NH-); 13.93(s, 1H, SH-).

¹³C-RMN(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 62.94(C-O); 108.76, 109.86, 122.34, 125.20, 131.33, 136.58; 138.72, 141.95, 146.24, 148.64 (Ar(C)); 152.33(C=N); 162.78 (C-C)_{py}; 177.15(C=S).

FTIR-(cm⁻¹): ν(N-H{N²H})-3301(p); ν(N-H{N⁴H})-3155(p); ν(Ph-H)-3090(p); ν(C-H)_{pi}-3030(p); ν(S-H)-2774(p); ν(C=N)-1624(m); ν(C=N)_{azometinic}-1583(p); ν(C=C, Ar)-1543, 1454; δ(C-CH în plan)-1506(p); ν(C-O)_{as}-1269; ν(C-O)_{si}-1196; ν(C=S)-1283; δ(C=S)-830; δ(C-C în afara planului)-759; δ(C-C în plan)-693.

2-[1-(Piridin-2-il)etiliden]-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotoamida (5a2)

a) Amestecul format din 0,36 g (0,0015 mol) N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotoamidă, 0,18 g (0,0015 mol) 1-(piridin-2-il)etan-1-onă, 1 mL DMF și 3 picături de acid acetic glacial se încălzește 1,5 h la temperatura de 70°C (control cromatografic). Amestecul reactant se diluează cu etanol și se răcește. Produsul cristalin se filtrează și se spală cu etanol rece. Se obțin 0,41 g (80%) de carbotoamidă **5a2**, p.t. 243-245°C, R_f=0,43 (benzen - acetat de etil, 2:1).

b) La soluția formată din 0,31 g (0,0015 mol) 5-izotiocianat-1,3-benzoxazol-2-tiol și 1 mL benzen se adaugă 0,20 g (0,0015 mol) 2-(1-hidrazinilidenetil)piridină, apoi amestecul se refluxează 1,5 h și se răcește. Se obțin 0,41 g (81%) de carbotoamidă **5a2**, cu aceleași caracteristici fizice ca în cazul a).

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 2.47(s, 3H, CH₃); 7.37(d, 1H, Ar-H); 7.39(d, 1H, Ar-H); 7.50(s, 1H, Ar-H); 7.52(t, 1H, py-H); 7.83(t, 1H, py-H); 8.54(d, 1H, py-H); 8.61(d, 1H, py-H); 10.28(s, 1H, Ar-NH-); 10.82(s, 1H, N-NH-); 14.66 (s, 1H, S-H).

¹³C-RMN(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.06(CH₃); 108.93, 109.74, 122.51, 131.46, 136.75, 146.25 (Ar(C)); 154.92(C=N)_{benzoxazol}; 121.76, 124.66, 136.86, 148.98, 150.07 (Py(C)); 154.92(C=N)_{azometinic}; 177.96(C=S).

FTIR-(cm⁻¹): ν(N-H{N²H})-3265(p); ν(N-H{N⁴H})-3187(p); ν(Ph-H)-3057(p); ν(C-H)_{pi}-2996(p); ν{(C-H)CH₃}_{as}-2917; ν{(C-H)CH₃}_{si}-2849; ν(S-H)-2763(p); ν(C=N)-1625(m); ν(C=N)_{azometinic}-1579(s); ν(C=C, Ar)-1501, 1435; δ(C-CH în plan)-1458(p); ν(C-O)_{as}-1286; ν(C-O)_{si}-1169; ν(C=S)-1262; δ(C=S)-848; δ(C-C în afara planului)-789; δ(C-C în plan)-678.

N-[2-(Dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]hidrazincarbotoamida (4b)

La amestecul format din 0,15 g (0,003 mol) hidrat de hidrazină și 1 mL dioxan se picură sub agitare soluția ce conține 0,66 g (0,003 mol) 5-izotiocianat-2-dimetilaminobenzoxazol și 10 mL dioxan, apoi se încălzește 10 minute la temperatura de 50°C și se răcește. Produsul cristalin se filtrează, se spală cu etanol și se usucă. Se obțin 0,74 g (97,7%) de benzoxazol **4b**, p.t. 203-205°C (este recristalizat din DMF și 1-propanol), ceea ce coincide cu datele din literatură [10], R_f = 0,4 (benzen - acetat de etil, 1:3).

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 3.10(s, 6H, S=C-N(CH₃)₂); 7.09 (d, 1H, Ar-H); 7.29(d, 1H, Ar-H); 7.55(s, 1H, Ar-H), 9.05(s, 1H, Ar-NH-); 9.60(s, 1H, N-NH-).

¹³C-RMN(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 37.75(N(CH₃)₂), 108.17, 112.20, 116.05, 135.93, 143.65, 146.17, 163.66 (Ar(C)); 180.22(C=S).

FTIR-(cm⁻¹): ν(N-H{NH₂}_{as})-3320(m); ν(N-H{NH₂}_{si})-3225(m); ν(N-H{N²H})/ν(N-H{N⁴H})-3162(p); ν(Ph-H)-3090(p); ν(C-H din (CH₃))-3020_{as}(p), 2920_{si}(p); ν(C=N)-1620(m); ν(C=C, Ar)-1550, 1494; δ(C-CH în plan)-1475(p); ν(C-O)_{as}-1240; ν(C-O)_{si}-1148; ν(C=S)-1212; δ(C=S)-855; δ(C-C în afara planului)-722; δ(C-C în plan)-651.

N-[2-(Dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotoamida (5b1)

a) Amestecul format din 0,30 g (0,0012 mol) N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]hidrazincarbotoamidă, 0,13 g (0,0012 mol) 2-piridincarbotaldehidă și 1 mL de tetrahidrofuran (THF) se refluxează timp de 1 h (control cromatografic), apoi se răcește. Produsul cristalin se filtrează și se spală cu THF rece. Se obțin 0,33 g (80%) de carbotoamidă **5b1**, p.t. 219-220°C, R_f = 0,49 (benzen - acetat de etil, 1:3).

b) Amestecul format din 0,26 g (0,0012 mol) 5-izotiocianat-N,N-dimetil-1,3-benzoxazol-2-amină, 0,15 g (0,0012 mol) 2-(hidrazinilidenetil)piridină și 2 mL THF se refluxează 1 h, apoi se răcește. Produsul cristalin se separă ca în cazul precedent. Se obțin 0,31 g (75%) de carbotoamidă **5b1**, cu aceleași caracteristici fizice ca în cazul a).

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 3.14(s, 6H, S=C-N(CH₃)₂); 7.04(d, 1H, Ar-H); 7.06(d, 1H, Ar-H); 7.37(s, 1H, Ar-H); 7.39(t, 1H, py-H); 7.84(t, 1H, py-H); 8.19(s, 1H, CH_{azometinic}); 8.45(d, 1H, py-H); 8.48(d, 1H, py-H); 9.05(s, 1H, Ar-NH-); 10.29(s, 1H, N-NH-).

¹³C-RMN(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 37.77(N(CH₃)₂); 108.31, 114.56, 119.16, 135.57, 143.79, 147.05 (Ar(C)); 163.74(C=N)_{benzoxazol}; 121.11, 124.68, 136.96, 149.80, 149.80 (Py(C)); 153.70(C=N)_{azometinic}; 177.34(C=S).

FTIR-(cm⁻¹): ν(N-H{N²H})/ν(N-H{N⁴H})-3257(p); ν(Ph-H)-3047(p); ν(C-H)_{pi}-3035(p); ν(C-H din (CH₃))-2897_{as}(p), 2802_{si}(p); ν(C=N)-1621(m); ν(C=N)_{azometinic}-1584(p); ν(C=C,Ar)-1537, 1463; δ(C-CH în plan)-1483(p); ν(C-O)_{as}-1287; ν(C-O)_{si}-1148; ν(C=S)-1261; δ(C=S)-854; δ(C-C în afara planului)-770; δ(C-C în plan)-709.

N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**5b2**)

a) Amestecul format din 0,30 g (0,0012 mol) N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]hidrazincarbotioamidă, 0,15 g (0,0012 mol) 2-acetilpiridină, 2 mL metanol și 2 picături de acid acetic glacial se refluxează 1,5 h (control cromatografic), apoi cu soluție metanolică de hidroxid de sodiu se creează mediu slab bazic și se răcește. Cristalele formate se filtrează și se spală cu metanol rece. Se obțin 0,31 g (73 %) de carbotioamidă **5b**, p.t.185-186°C, R_f=0,64 (benzen - acetat de etil, 1:3);

b) Amestecul format din 0,26 g (0,0012 mol) 5-izotiocianato-2-dimetilaminobenzoxazol, 0,16 g (0,0012 mol) 2-(1-hidrazinilidenetil)piridină și 1-2 mL THF se refluxează 30 de minute, apoi se răcește. Cristalele se filtrează și se spală cu THF rece. Se obțin 0,32 g (76%) de carbotioamidă **5b2**, cu aceleași caracteristici fizice ca în cazul a).

¹H-RMN(400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 2.46(s, 3H, CH₃); 3.14(s, 6H, S=C-N(CH₃)₂); 7.05(d, 1H, Ar-H); 7.07(d, 1H, Ar-H); 7.37(s, 1H Ar-H); 7.40(t, 1H, py-H); 7.81(t, 1H, py-H); 8.57(d, 1H, py-H); 8.60(d, 1H, py-H); 10.20(s, 1H, Ar-NH-); 10.62(s, 1H, N-NH-).

¹³C-RMN(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 37.75(N(CH₃)₂); 108.30, 114.60, 119.22, 135.76, 143.79, 147.06 (Ar(C)); 163.73(C=N)_{benzoxazol}; 121.73, 124.55, 136.84, 148.93, 149.42 (Py(C)); 155.02(C=N)_{azometinic}; 178.17(C=S).

FTIR-(cm⁻¹): ν(N-H{N²H})-3311(p); ν(N-H{N⁴H})-3204(p); ν(Ph-H)-3045(p); ν(C-H)_{py}-2971(p); ν{(C-H)CH₃}_{as}-2932; ν{(C-H)CH₃}_{sy}-2874; ν(C=N)-1622(m); ν(C=N)_{azometinic}-1582(p); ν(C=C, Ar)-1520, 1429; δ(C-CH în plan)-1466(p); ν(C-O)_{as}-1286; ν(C-O)_{si}-1150; ν(C=S)-1200; δ(C=S)-855; δ(C-C în afara planului)-782; δ(C-C în plan)-677.

Toți reactivii și solvenții utilizați au fost de puritate analitică, procurați de la firma „Aldrich”.

II. Metode de analiză și cercetare

1) **Spectrele de Rezonanță Magnetică Nucleară (RMN) ¹H și ¹³C** au fost înregistrate la temperatura camerei utilizând spectrometrul Bruker DRX-400. Deplasările chimice sunt prezentate în ppm față de SiMe₄. În calitate de solvent a fost utilizat DMSO-d₆.

2) **Spectrele IR** au fost înregistrate la spectrometrul Bruker Alpha, 4000-400 cm⁻¹.

3) **Studiul difracției cu raze X pe monocristal.** Măsurătorile cristalografice au fost efectuate utilizând un difractometru de tip XCALIBUR E CCD Oxford-Diffraction cu monocromator de grafit înzestrat cu sursă de raze X de tip Mo-K_α. Cristalele au fost plasate la o distanță de 40 mm față de detectorul CCD. Procedeele de determinare a parametrilor celulei elementare și de integrare a datelor experimentale au fost efectuate cu ajutorul setului de programe „CrysAlis package Oxford Diffraction”. Pentru obținerea structurii soluțiile au fost determinate prin metoda directă cu ajutorul programului SHELXS-97 și fitate prin metoda pătratelor minimale pe bază de Fo² în cadrul programului SHELXL-97 în varianta anizotropică pentru toți atomii cu masă molară mai mare decât a atomului de hidrogen. Atomii de hidrogen au fost introduși în poziții idealizate (dCH = 0.96 Å) utilizând modelul pivot cu fixarea parametrilor izotropici de deplasare la valoarea de 120% față de valorile respective ale atomilor de carbon cu care sunt legați. Parametrii cristalografici de bază, precum și detaliile de fitare ale structurilor sunt selectate în Tabelul 2, iar valorile distanțelor interatomice – în Tabelul 3. Coordonatele atomilor de bază ai structurii studiate sunt depuse în baza de date [Cambridge \(CCDC 1832569\)](#).

4) **Metoda de cercetare a activității antioxidante.** Pentru obținerea datelor referitoare la activitatea antioxidantă a derivaților benzoxazolilor obținuți, au fost utilizate două metode: ABTS și DPPH. A fost folosită măsurarea spectrofotometrică a densității optice a soluțiilor care conțin radicali liberi - colorați (cation radical ABTS (acidul 2,2'-azino-bis-3-etilbenziazolin-6-sulfonic) și radicalul DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil)), la care se adaugă substanțe (rutin, trolox și derivați ai benzoxazolului) de diferite concentrații, unde troloxul și rutinul sunt utilizați în calitate de martori. În acest fel a fost determinată capacitatea substanțelor ce reacționează cu radicali ABTS și DPPH.

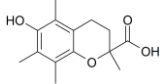
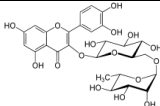
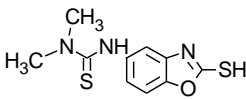
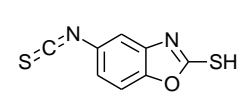
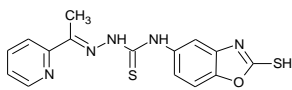
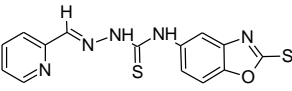
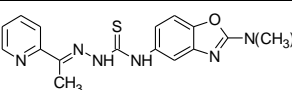
Activitatea antioxidantă prin metoda ABTS a fost evaluată în conformitate cu metoda descrisă de Re și colab. [11]. Activitatea antioxidantă prin metoda DPPH a fost evaluată în conformitate cu metoda descrisă de Burits M. în [12].

III. Rezultate și discuții

Unii derivați ai benzoxazolilor sintetizați au fost testați la proprietatea antioxidantivă:

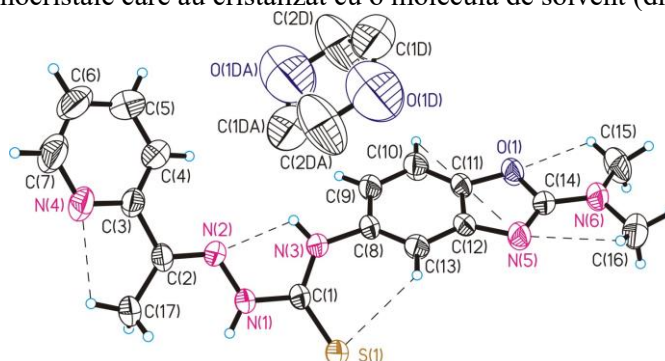
Tabelul 1

Proprietățile antioxidative ale unor noi derivați ai benzoxazolilor

Codul	Formula	Mr, g/mol	ABTS				DPPH			
				SD	IC ₅₀ μM	SD		SD	IC ₅₀ μM	SD
Trolox		250	92,0	± 0,77	26,3	0,70	69,9	± 3,5	48,9	0,8
Rutin		610	92,7	± 1,50	20,7	0,12	61,7	± 3,8	64,8	2,1
2a		253	92,9	± 1,31	13,8	0,97	65,4	± 2,0	59,5	3,5
			39,7	± 2,27			10,1	± 0,0		
			0,2	± 5,34			0,9	± 0,1		
			1,3	± 0,11			-0,4	± 1,1		
3a		208	93,4	± 0,07	23,5	0,01	77,7	± 0,8	41,8	1,6
			17,6	± 0,02			11,6	± 1,1		
			2,5	± 0,96			1,8	± 1,1		
			-0,2	± 2,38			-0,5	± 0,8		
5a2		343	92,7	± 0,03	17,1	0,97	82,5	± 1,9	33,4	3,6
			31,8	± 1,90			16,0	± 2,1		
			4,9	± 2,72			-0,1	± 0,3		
			1,7	± 2,75			-0,4	± 0,1		
5a1		329	93,2	± 0,36	16,9	0,60	70,9	± 0,2	48,0	1,5
			32,2	± 1,21			13,0	± 1,4		
			6,5	± 0,36			-0,3	± 0,2		
			1,5	± 0,68			-0,7	± 0,7		
5b2		354	93,9	± 0,11	20,1	0,91	20,8	± 2,9	—	—
			23,6	± 2,33			3,6	± 1,2		
			3,2	± 1,27			0,1	± 0,7		
			0,8	± 2,32			0,0	± 2,0		

Cu ajutorul metodei ABTS s-a demonstrat că proprietăți antioxidative pronunțate manifestă compusul **2a** al cărui IC₅₀=13,8 μM/L, după care urmează compusul **5a1** cu IC₅₀=16,9 μM/L și **5a2** cu IC₅₀=17,1 μM/L. Iar cu ajutorul metodei DPPH cele mai pronunțate proprietăți antioxidative a manifestat compusul **5a2** al cărui IC₅₀=33,4 μM/L, după care urmează compusul **3a** cu IC₅₀=41,8 μM/L. Aceste substanțe au demonstrat proprietăți antioxidative mai pronunțate comparativ cu substanțele martor Trolox și Rutin, utilizate în prezent în medicină.

În cazul N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamida (**5b2**) au fost obținute monocristale care au cristalizat cu o moleculă de solvent (dioxan).

Fig.4. Structura cristalină a compusului **5b2**.

Tabelul 2

Datele cristalografice și parametrii structurali ai compusului 5b2

Formula empirică	C _{37.45} H ₃₆ N ₁₂ O _{3.72} S ₂
CCDC	1832569
Masa molară	777.82
Temperatura	293(2) K
Lungimea de undă	0.71073 Å
Sistemul cristalin, Grupul de spațiu	Triclinic, P-1
Parametrii celulei elementare	$a = 6.3522(6) \text{ \AA}$ $\alpha = 75.912(8)^\circ$ $b = 12.7845(9) \text{ \AA}$ $\beta = 83.442(8)^\circ$ $c = 12.9705(15) \text{ \AA}$ $\gamma = 77.233(7)^\circ$
Volumul	994.36(16) Å ³
Z, Densitatea calculată	1, 1.299 Mg/m ³
Coeficientul de absorbție	0.188 mm ⁻¹
F(000)	406
Dimensiunea cristalului	0.41 x 0.25 x 0.09 mm
Theta (θ) diapazon, pentru colectarea datelor	3.25 - 25.05°
Reflecții colectate/unice	5480 / 3486 [R(int) = 0.0310]
Date/ restricții / parametrii	3486 / 0 / 257
GOOF	1.002
Indicii finali R [I>2σ(I)]	R1 = 0.0611, wR2 = 0.1217
Indicii R (pentru toate reflecțiile)	R1 = 0.1123, wR2 = 0.1452
Δρ _{max} și Δρ _{min} Diferența maximă între vârf și fantă	0.250 și -0.271 e.Å ⁻³

Tabelul 3

Valorile distanțelor interatomice pentru compusul 5b2

Legături	Valoarea (Å)	Legături	Valoarea (Å)	Legături	Valoarea (Å)	Legături	Valoarea (Å)
S(1)-C(1)	1.661(3)	N(5)-C(12)	1.393(3)	C(7)-H(7)	0.9300	C(16)-H(16A)	0.9600
O(1)-C(14)	1.359(3)	N(6)-C(14)	1.343(3)	C(8)-C(13)	1.375(4)	C(16)-H(16B)	0.9600
O(1)-C(11)	1.398(3)	N(6)-C(16)	1.443(4)	C(8)-C(9)	1.378(4)	C(16)-H(16C)	0.9600
N(1)-C(1)	1.364(3)	N(6)-C(15)	1.449(4)	C(9)-C(10)	1.376(4)	C(17)-H(17A)	0.9600
N(1)-N(2)	1.372(3)	C(2)-C(3)	1.484(4)	C(9)-H(9)	0.9300	C(17)-H(17B)	0.9600
N(1)-H(1)	0.8599	C(2)-C(17)	1.486(4)	C(10)-C(11)	1.359(4)	C(17)-H(17C)	0.9600
N(2)-C(2)	1.283(3)	C(3)-C(4)	1.378(4)	C(10)-H(10)	0.9300		
N(3)-C(1)	1.339(3)	C(4)-C(5)	1.374(5)	C(11)-C(12)	1.372(4)		
N(3)-C(8)	1.432(3)	C(4)-H(4)	0.9300	C(12)-C(13)	1.388(4)		
N(3)-H(3)	0.8600	C(5)-C(6)	1.372(5)	C(13)-H(13)	0.9300		
N(4)-C(3)	1.333(4)	C(5)-H(5)	0.9300	C(15)-H(15A)	0.9600		
N(4)-C(7)	1.336(5)	C(6)-C(7)	1.366(5)	C(15)-H(15B)	0.9600		
N(5)-C(14)	1.298(3)	C(6)-H(6)	0.9300	C(15)-H(15C)	0.9600		

Concluzii

1. În rezultatul termolizei 1,1-dimetil-3-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il) tioureei (2a) în o-xilen la reflux se obțin 5-izotiocianato-1,3-benzoxazol-2-tiol (**3a**) și 5-izotiocanato-N,N-dimetil-1,3-benzoxazol-2-amină (**3b**) cu randamente satisfăcătoare.

2. Au fost obținute 4 tiosemicarbazone noi:

2-(piridin-2-ilmetiliden)-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il) hidrazincarbotioamidă (**5a1**);

2-[1-(piridin-2-il)etiliden]-N-(2-sulfanil-1,3-benzoxazol-5-il)hidrazincarbotioamidă (**5a2**);

N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[(piridin-2-il)metiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**5b1**);

N-[2-(dimetilamino)-1,3-benzoxazol-5-il]-2-[1-(piridin-2-il)etiliden]hidrazin-1-carbotioamidă (**5b2**).

Structurile compușilor sintetizați au fost confirmate cu ajutorul spectroscopiei ^1H , ^{13}C -RMN și IR. Pentru compusul **5b2** structura a fost analizată cu ajutorul razelor X pe monocristal.

3. Studiul proprietăților antioxidative a demonstrat că compușii sintetizați manifestă proprietăți antioxidative mai pronunțate sau la nivelul substanțelor martor Trolox și Rutin.

Referințe:

- CHARLES, S., DEMMER, LENNART BUNCH. Benzoxazoles and oxazolopyridines in medicinal chemistry studies. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015, vol.97, p.778-785.
- WEI ZHANG, JINGBAO LIU, JOCELYN M. MACHO, XIZHEN JIANG, DONGSHENG XIE, FAQIN JIANG, WENLU LIU, LEI FU. Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzoxazole derivatives. In: *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2017, vol.126, p.7-14.
- HOSSEIN NAEIMI, SORAYA RAHMATINEJAD, ZAHRA SADAT NAZIFI. A mild convenient ultrasound assisted synthesis of 2-aryl benzoxazoles catalyzed by KCN/MWCNT as an efficient heterogeneous nanocatalyst. In: *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2016, vol.58, p.1-7.
- HAIGH DAVID. Heterocyclic compounds and their use in the treatment of type 2 diabetes. In: *PCT Int. Appl.* WO 93 21166 (1993), C.A. 120:P270369j (1994).
- KAMANO NORIYUKI, GOI MASAMI, KAMEO KAZUYA et al. Organo-zinc compounds. In: *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* 79 48,759 (1979), C.A. 91, P107980a (1979).
- Utilizarea di(μ -S)-bis{(4-aminobenzensulfamid)cloro-[2-picoliden-4-feniltiosemicarbazidato-(1-)]cupru(II)} în calitate de antioxidant: Brevet MD nr.4469. Inventatori: GULEA A., GUDUMAC V., GARBUZ O., ȚAPCOV V., PAHONȚU E.-M. Publ. BOPI 3/2017.
- Procedeu de obținere a 5-N,N-dimetiltioureido-2-mercapto-benzoxazolilor: Brevet MD nr.1104 G2. Inventatori: BARBĂ, N., LÎU VAN BOI., ZADAROJNĂI, A., VLAD, L. BOPI nr.11/98, p.26-27.
- ЛЫУ ВАН БОЙ., ЗАДОРОЖНЫЙ, А., БАРЕБЭ, Н., ОКОПНЫЙ, Н. Синтез и исследование нематоцидной активности некоторых серосодержащих производных бензоксазола. В: *Anale Științifice ale USM. Seria „Științe chimico-biologice”*. Chișinău, 1999, p.177-179.
- ZADOROJNĂI, A., BARBĂ, N., GUȚU IA., BOI, V. Interaction of tetramethylthiuram disulfide with 2-amino-4-nitrophenol. In: *Materialele Conferinței de Chimie și Inginerie Chimică*. București, Universitatea Politehnică, 1995, vol.2, p.529-532.
- VAN BOI, LUU., ZADOROZHNYI, A., BARBA, N. In: *Russian Chemical Bulletin*; 1999, vol.48, no.4, p.767-770.
- RE, R., PELLEGRINI, N., PROTEGGENTE, A., PANNALA, A., YANG, M., RICE-EVANS, C. Antioxidant activitate aplicarea unui ABTS cation radical test îmbunătățită decolorare. In: *Free Rad.Biol.Med.*, 1999, no.26, p.1231-1237.
- BURITS, M., BUCAR, F. Activitatea antioxidantă a uleiului de Nigella Sativa essential. In: *Phytother Res.*, 2000, vol.14, p.323-328.

Notă: Această lucrare a fost realizată în cadrul Proiectului instituțional 15.817.02.24F

Mulțumiri. Aducem mulțumiri dlui Piotr Petrenko, doctor, conferențiar cercetător la Institutul de Fizică Aplicată, pentru investigațiile roentgenografice.

Date despre autori:

Anna RUSNAC, doctorandă, Școala doctorală Științe Chimice, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică; cercetător științific stagiar în LCȘ *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: zzannagg@mail.ru

Roman RUSNAC, doctorand, Școala doctorală Științe Chimice, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică; cercetător științific stagiar în LCȘ *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: romanrusnac8@gmail.com & roman.rusnac@mail.ru

Olga GARBUZ, cercetător științific în LCȘ *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: olga.garbus.78@mail.ru & olhamos@mail.ru

Nicanor BARBĂ, doctor habilitat, profesor universitar. Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică; cercetător științific coordonator în LCȘ *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică*, Universitatea de Stat din Moldova.

Aurelian GULEA, academicean AȘM, doctor habilitat, profesor universitar, Facultatea de Chimie și Tehnologie Chimică; șef LCȘ *Materiale Avansate în Biofarmaceutică și Tehnică*, Universitatea de Stat din Moldova.

E-mail: guleaaurelian@gmail.com

Prezentat la 10.05.2018